

PRACE ORYGINALNE

położnictwo

Ocena wartości maksymalnej prędkości skurczowej w tętnicy środkowej mózgu płodu między 18. a 39. tygodniem ciąży w polskiej populacji

Estimation of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity at 18-39 weeks of gestation in Polish population

Marek Chodkowski, Małgorzata Świątkowska-Freund, Krzysztof Preis

Gdański Uniwersytet Medyczny, Klinika Położnictwa, Gdańsk, Polska

Streszczenie

Cel pracy: Ustalenie prawidłowych wartości maksymalnej prędkości skurczowej (peak systolic velocity – PSV) w tętnicy środkowej mózgu (middle cerebral artery – MCA) płodu, między 18. a 39. tygodniem ciąży, w polskiej populacji ciężarnych oraz porównanie uzyskanych wyników z wynikami badań innych autorów, w innych populacjach, w celu określenia różnic.

Materiał i metody: Materiał stanowiła grupa 280 zdrowych ciężarnych populacji polskiej. W badanej grupie wykonano pomiary maksymalnej prędkości skurczowej w tętnicy środkowej mózgu płodu. Na podstawie wieku ciążowego w chwili badania i wartości MCA-PSV płodu, stworzono wykres prawidłowych wartości badanego parametru.

Wyniki: Ustalono prawidłowe wartości MCA-PSV w polskiej populacji ciężarnych. Uzyskane wyniki porównano z wynikami badań innych autorów, w innych populacjach.

Wnioski: Badanie przepływów MCA-PSV stanowi przydatne narzędzie w diagnostyce niedokrwistości płodu. Stwierdzono różnice występujące w prawidłowych wartościach MCA-PSV w polskiej populacji ciężarnych w porównaniu z innymi populacjami.

Słowa kluczowe: **tętnica środkowa mózgu / maksymalna prędkość skurczowa /
/ niedokrwistość u płodu / ultrasonograficzne badania prenatalne /**

Autor do korespondencji:

Marek Chodkowski
Gdański Uniwersytet Medyczny, Klinika Położnictwa
Kliniczna 1a, 80-402 Gdańsk, Polska
tel.: +48583493445; +48694713040; fax: +48583493416
e-mail: marchod@op.pl

Otrzymano: **03.03.2015**
Zaakceptowano do druku: **01.04.2015**

Marek Chodkowski et al. Ocena wartości maksymalnej prędkości skurczowej w tętnicy środkowej mózgu płodu między 18. a 39. tygodniem ciąży w polskiej populacji.

Abstract

Objectives: The aim of this paper was to establish normal values of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity (MCA-PSV) between 18-39 weeks' gestation in the Polish population and to compare the results with values published by other authors, for different populations seeking the discrepancies between them.

Material and methods: 280 healthy pregnant women from the Polish population underwent ultrasound examination. The cross-sectional data were obtained based on the measurements of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity. A chart of normal MCA-PSV values as a function of the gestational age was constructed.

Results: Normal ranges for MCA-PSV in the Polish population were established. The results were compared with values published by other authors, for different populations.

Conclusions: The use of MCA-PSV measurements has proven itself to be a reliable method in diagnosis of fetal anemia. Differences in normal values of MCA-PSV in the Polish population compared with other nations have been observed.

Key words: **Middle Cerebral Artery / peak systolic velocity / fetal anemia /
/ prenatal ultrasonography /**

Wstęp

Wykorzystanie metody badania maksymalnej prędkości skurczowej (*peak systolic velocity* – PSV) w tętnicy środkowej mózgu (*middle cerebral artery* – MCA) płodu, umożliwiło nieinwazyjną diagnostykę niedokrwistości u płodu. W założeniach tej metody, w przypadku anemii u płodu, wartość hematokrytu ulega zmniejszeniu, gęstość krwi maleje, co powoduje, że prędkość przepływu krwi w naczyniach rośnie. W ten sposób monitorując szybkość przepływu krwi w naczyniu, w badaniu ultrasonograficznym, można uniknąć inwazyjnych procedur oceny niedokrwistości u płodu [1,2].

Wykorzystanie badania maksymalnej prędkości skurczowej w tętnicy środkowej mózgu płodu stało się standardem diagnostyki ciąży powikłanych konfliktem serologicznym oraz doprowadziło do ponad 70% redukcji procedur inwazyjnych, takich jak: kordocenteza czy amniopunkcja (spektrofotometria płynu owodniowego), w diagnostyce niedokrwistości u płodu [3].

Badanie MCA-PSV znalazło zastosowanie głównie w prowadzeniu ciąży z konfliktem serologicznym, chociaż jego zastosowanie jest również użyteczne w diagnozowaniu niedokrwistości u płodu w przebiegu: zakażenia parwowirusem B19 [4,5], krwotoku maczyno-płodowego [6], nieimmunologicznego obrzęku płodu [7] oraz w zespole przetoczenia krwi między płodami (TTTS) [8].

W badaniu Mari i wsp.[2] przeprowadzonym na grupie 111 płodów z grupy ryzyka wystąpienia niedokrwistości określono, aktualne do dzisiaj, zasady wykorzystania badania MCA-PSV w diagnostyce niedokrwistości u płodu.

W pracy zastosowano wskaźnik wielokrotności mediany (MoM – *multiple of the median*) dla danego wieku ciążowego, w celu oceny stopnia niedokrwistości. Wykorzystano następujący podział, ze względu na poziom niedokrwistości – anemia łagodna (stężenie hemoglobiny płodu od 0,84 do 0,65 mediany dla danego wieku ciążowego), anemia średniego stopnia (stężenie hemoglobiny między 0,65 a 0,55 MoM), ciężka anemia (stężenie hemoglobiny poniżej 0,55 mediany dla danego wieku ciążowego). Optymalne punkty odcięcia dla maksymalnej prędkości skurczowej w tętnicy środkowej mózgu określono jako: 1,29 mediany dla danego wieku ciążowego w diagnozowaniu łagodnej anemii, 1,50 mediany – anemii średniego stopnia oraz 1,55 mediany – ciężkiej anemii. (Tabela I).

W przedstawionej pracy wykazano, że badanie charakteryzowało się 100% czułością z 12% odsetkiem wyników fałszywie pozytywnych w diagnozowaniu anemii umiarkowanej i ciężkiej (przy założeniu punktu odcięcia 1,5 MoM PSV w MCA). Wyniki opublikowano w 1995 roku i była to jedna z pierwszych prób określenia skuteczności pomiarów MCA-PSV w diagnostyce niedokrwistości u płodu.

W kolejnych publikacjach naukowych udowodniono, że badanie MCA-PSV posiada wysoką czułość i specyficzność w diagnozowaniu niedokrwistości u płodu. W przeglądzie systematycznym Pretlove i wsp. [9] z metanalizą na dużej liczbie płodów wykazano, że badanie charakteryzowało się 75,5% czułością i 90,8% specyficznością (przy założeniu punktu odcięcia 1,5 mediany dla wieku ciążowego w rozpoznawaniu ciężkiej niedokrwistości u płodu – stężenie hemoglobiny <0,55 MoM).

Tabela I. Klasyfikacja anemii płodu i punkty odcięcia MoM MCA-PSV wg Mari i wsp.[2]

| Klasyfikacja anemii płodu | Wartość mediany stężenia hemoglobiny płodu dla danego wieku ciążowego (MoM) | Punkt odcięcia MCA-PSV – wielokrotności mediany (MoM) |
|---------------------------------|---|---|
| Łagodna (<i>mild</i>) | 0,84 - 0,65 | 1,29 |
| Umiarkowana (<i>moderate</i>) | 0,65 - 0,55 | 1,50 |
| Ciężka (<i>severe</i>) | < 0,55 | 1,55 |

Marek Chodkowski et al. Ocena wartości maksymalnej prędkości skurczowej w tętnicy środkowej mózgu płodu między 18. a 39. tygodniem ciąży w polskiej populacji.

W wielośrodkowym badaniu Zimmermann i wsp.[10], przeprowadzonym na grupie 124 ciężarnych, wykazano czułość badania wynoszącą 88% przy specyficzności 87% (przy założeniu punktu odcięcia 1,5 mediany dla wieku ciążowego w przewidywaniu niedokrwistości u płodu umiarkowanej i ciężkiej – stężenie hemoglobiny <0,65 MoM).

W piśmiennictwie zwraca się uwagę na to, że metoda po 35. tygodniu ciąży posiada dużo mniejszą skuteczność w przewidywaniu niedokrwistości u płodu [10].

Badanie MCA-PSV znalazło także zastosowanie w monitorowaniu płodów z wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania płodu (IUGR – *intrauterine growth restriction*). Wykazano, że wysokie wartości MCA-PSV charakteryzowały się większą skutecznością w przewidywaniu umieralności okołoporodowej, niż obniżony wskaźnik MCA-PI w grupie płodów z IUGR [11].

W publikacji Scheier i wsp.[12] stwierdzono, że badanie MCA-PSV jest mniej precyzyjne w przewidywaniu ciężkiej niedokrwistości u płodów, u których wykonano już transfuzję dopłodową a metoda okazała się nieskuteczna w przewidywaniu ciężkiej anemii u płodów, u których wykonano 2 wcześniejsze transfuzje dopłodowe.

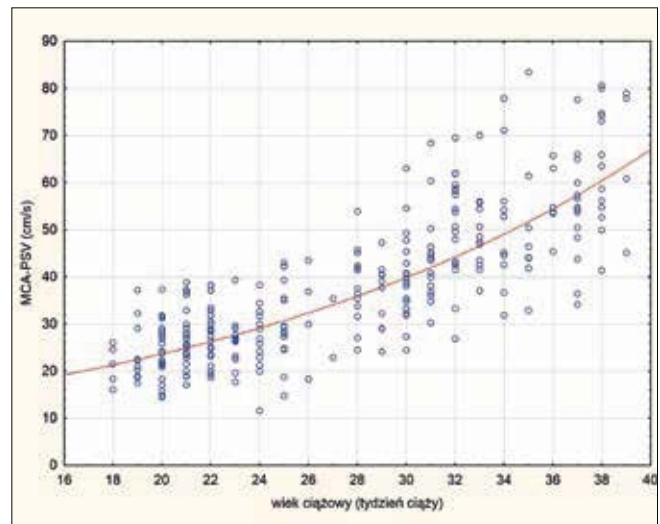
Standardem postępowania stało się wykonywanie kordocentezy w diagnostyce niedokrwistości u płodu, dopiero gdy wartość MCA-PSV przekroczy 1,5 MoM, dla danego wieku ciążowego [13]. W ten sposób unikamy przeprowadzenia badania inwazyjnego u płodów, u których nie występuje niedokrwistość lub jest to anemia łagodna.

W piśmiennictwie zwraca się szczególną uwagę na prawidłowy sposób wykonywania badania MCA-PSV. Pomiar należy przeprowadzić w początkowym odcinku tętnicy środkowej mózgu, tuż za jej odejściem od tętnicy szyjnej wewnętrznej. Wiązka ultradźwięków powinna padać pod kątem zbliżonym do 0° w stosunku do badanego naczynia. Bramkę dopplerowską należy ustawić centralnie w naczyniu [3]. Przestrzeganie tych zasad wiąże się z najmniejszą liczbą błędów oraz charakteryzuje się najniższą zmiennością między badaniami wykonywanymi przez tego samego lub kilku badaczy (*intra- and interobserver variability*) [13]. Wyniki wskazują, że każdy segment MCA, z wyjątkiem obszaru w pobliżu jej rozdzielenia na gałęzie terminalne, może być obrazowany z dobrymi wynikami [3]. Należy również pamiętać, że MCA może występować w wariancie podwójnym (*double MCA*), oraz może posiadać liczne odnogi [3].

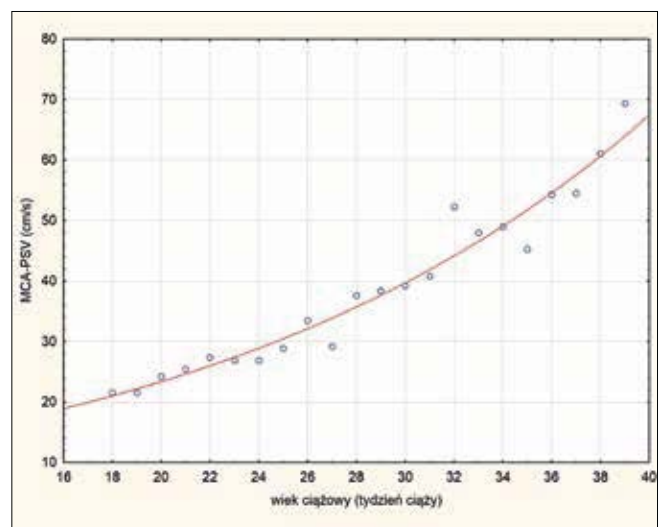
Podejrzenie niedokrwistości u płodu wymaga znajomości prawidłowych wartości MCA-PSV. W dostępnym piśmiennictwie kilku autorów skonstruowało wartości referencyjne dla MCA-PSV w zależności od wieku ciążowego i stwierdzono znaczącą dodatnią zależność pomiędzy tymi parametrami [1, 2, 14-20]. Na podstawie określonych nomogramów MCA-PSV stwierdzono jednak różnice występujące pomiędzy populacjami. Uznano za istotne przeprowadzenie badań w różnych populacjach, w celu określenia prawidłowych, lokalnych wartości przepływu MCA-PSV, aby umożliwić bardziej precyzyjne diagnozowanie niedokrwistości u płodu.

Cel pracy

Celem pracy jest ocena prawidłowych wartości maksymalnej prędkości skurczowej w tętnicy środkowej mózgu płodu, między 18. a 39. tygodniem ciąży, w polskiej populacji ciężarnych oraz stworzenie na ich podstawie nomogramu badanego



Rycina 1. Wykres rozrzutu pomiarów MCA-PSV (cm/s) w populacji polskiej.



Rycina 2. Wykres rozrzutu mediany MCA-PSV (cm/s) w populacji polskiej. Mediana = $8,0932 \cdot \exp(0,053 \cdot x)$.

parametru i porównanie uzyskanych wyników z wynikami badań innych autorów w innych populacjach w celu określenia różnic.

Materiał i metody

Analizie retrospektywnej poddano ok. 1000 wyników, uzyskanych podczas rutynowych badań ultrasonograficznych w polskiej populacji białych ciężarnych.

Badania zostały wykonane między 17. a 42. tygodniem ciąży pojedynczej, zgodnie ze standardami Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. Pomiary przepływu krwi w tętnicy środkowej mózgu płodu zostały wykonane zgodnie z obowiązującymi zasadami (opisane szerzej we wstępie). Wszystkie badania zostały wykonane przez doświadczonych lekarzy, przy użyciu aparatu Medison Accuvix XQ.

W celu oceny dalszego przebiegu ciąży, porodu i stanu urodzeniowego noworodka, odszukano historie choroby badanych pacjentek oraz noworodków. Dalszej analizie poddano grupę 404 pacjentek wraz z noworodkami.

Marek Chodkowski et al. Ocena wartości maksymalnej prędkości skurczowej w tętnicy środkowej mózgu płodu między 18. a 39. tygodniem ciąży w polskiej populacji.

Z analizowanej grupy wykluczono pacjentki z grupy wysokiego ryzyka – z rozpoznaniem cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, z chorobami nerek oraz porody zakończone przed 37. tygodniem ciąży. Wykluczono także noworodki, u których stwierdzono wady wrodzone, cechy infekcji wrodzonej oraz noworodki o urodzeniowej masie ciała poniżej 2500g, z punktacją w skali Apgar w 1. minucie poniżej 7 punktów.

Każdy noworodek został poddawany rutynowym badaniom lekarskim podczas pobytu w szpitalu. Badanie morfologii krwi zostało wykonane u 48,6% noworodków i w żadnym przypadku nie stwierdzono niedokrwistości.

W przypadku pacjentek, które miały wykonane badanie ultrasonograficzne więcej niż jeden raz, wybierano jeden wynik badania, wykonany w późniejszym etapie ciąży.

Po uwzględnieniu kryteriów wykluczających i po wybraniu przypadków między 18. a 39. tygodniem ciąży (ilość przypadków poniżej 18. i powyżej 39. tygodnia ciąży była zbyt mała), ostatecznej analizie poddano 280 wyników badań ultrasonograficznych (u 280 pacjentek). Na podstawie wieku ciążowego w chwili badania (ustalonego na podstawie daty ostatniej miesiączki, zweryfikowanego badaniem długości ciemieniowo-siedzeniowej (CRL) z pierwszego trymestru ciąży oraz wiekiem ciążowym na karcie wypisowej ze szpitala po urodzeniu dziecka) i wartości maksymalnej prędkości skurczowej w tętnicy środkowej mózgu płodu, stworzono wykres rozrzutu pomiarów MCA-PSV dla danego wieku ciążowego. (Rycina 1 i 2).

Wyniki

Rycina 2 przedstawia uzyskaną krzywą mediany pomiarów MCA-PSV dla danego wieku ciążowego. Wyniki zostały przedstawione w tabeli II.

Na rycinie 3 przedstawiono porównanie krzywej mediany i 1,5 wartości mediany MCA-PSV w populacji polskiej w porównaniu z normą powszechnie obowiązującą (Mari). Wartości PSV w MCA płodu w polskiej populacji ciężarnych do 33. tygodnia ciąży są niższe, niż normy uzyskane przez Mari i wsp. Natomiast powyżej 33. tygodnia ciąży, wartości te są wyższe.

Rycina 4 przedstawia porównanie nomogramów MCA-PSV w różnych populacjach (polskiej, amerykańskiej, szwajcarskiej, norweskiej, brazylijskiej, azjatyckiej). Przedstawione krzywe różnią się nie tylko wartościami, ale i kształtem (wykres logarytmiczny bądź liniowy).

Dyskusja

Zebrano normy PSV w tętnicy środkowej mózgu płodu, określone przez różnych autorów w różnych populacjach. Obecnie najpowszechniej obowiązujące normy są dostępne w kalkulatorze na stronie www.perinatology.com. Normy te zostały określone przez Mari i wsp. [2] w populacji amerykańskiej, która jest populacją wielonarodowościową, w grupie 135 płodów. Badania w populacji europejskiej zostały przeprowadzone między innymi przez Kurmanaviciusa i wsp. [14]. Zostały one wykonane na grupie 331 ciężarnych, pomiędzy 19. a 40. tygodniem ciąży, w Szwajcarii.

Przedstawione badanie własne jest pierwszą próbą określenia norm wartości maksymalnej prędkości skurczowej w MCA w populacji polskiej. W piśmiennictwie nie znaleziono również informacji na temat przeprowadzenia podobnego badania w populacji słowiańskiej. Badanie zostało przeprowadzone na ponad

Tabela II. Wartości mediany i 1,5 wartości mediany MCA-PSV płodu dla danego wieku ciążowego w polskiej populacji ciężarnych.

| Tydzień Ciąży | Mediana MCA-PSV (cm/s) | 1,5 wartości mediany MCA-PSV (cm/s) |
|---------------|------------------------|-------------------------------------|
| 18 | 21,01 | 31,52 |
| 19 | 22,15 | 33,23 |
| 20 | 23,36 | 35,04 |
| 21 | 24,63 | 36,95 |
| 22 | 25,97 | 38,96 |
| 23 | 27,39 | 41,08 |
| 24 | 28,88 | 43,31 |
| 25 | 30,45 | 45,67 |
| 26 | 32,11 | 48,16 |
| 27 | 33,85 | 50,78 |
| 28 | 35,70 | 53,54 |
| 29 | 37,64 | 56,46 |
| 30 | 39,69 | 59,53 |
| 31 | 41,85 | 62,77 |
| 32 | 44,12 | 66,19 |
| 33 | 46,53 | 69,79 |
| 34 | 49,06 | 73,59 |
| 35 | 51,73 | 77,59 |
| 36 | 54,54 | 81,82 |
| 37 | 57,51 | 86,27 |
| 38 | 60,64 | 90,97 |
| 39 | 63,95 | 95,92 |

dwukrotnie większej populacji niż badanie Mari i wsp. Było to badanie typu cross-sectional, czyli do określenia norm użyto jednego wyniku pomiaru MCA-PSV u jednego płodu. Podobnie jak w badaniu Mari i wsp. [2].

Ponadto, w pracy skupiono się na dokładnej analizie przebiegu ciąży, nieprawidłowościach oraz stanu urodzeniowego noworodków. W przypadku występowania zaburzeń, wynik badania MCA-PSV nie był uwzględniany do dalszej analizy.

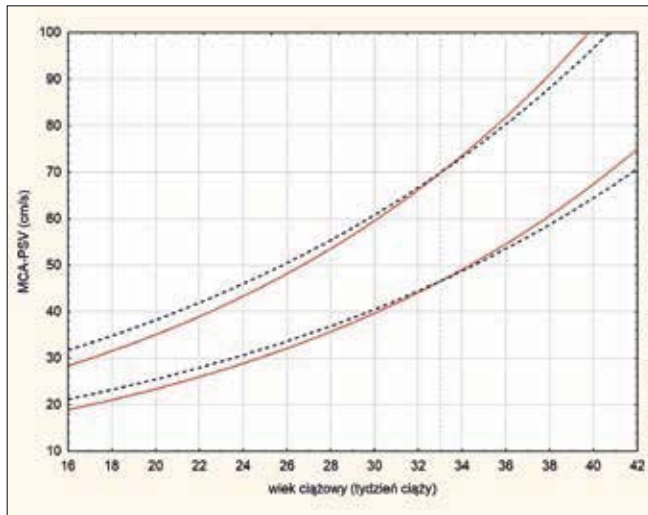
Uzyskana krzywa MCA-PSV dla populacji polskiej, w porównaniu do krzywej Mari i wsp., charakteryzuje się niższymi wartościami do 33. tygodnia ciąży [2]. Zastosowanie lokalnej polskiej normy MCA-PSV może przyczynić się do wcześniejszego rozpoznawania istotnej niedokrwistości u płodu do tego etapu ciąży i tym samym możliwy wzrost czułości badania. Potwierdzenie tego założenia oraz sprawdzenie, czy uzyskane wyniki MCA-PSV wykazują wyższą korelację z parametrami morfologii krwi płodów w populacji polskiej, niż normy Mari i wsp., wymaga przeprowadzenia dalszych badań [2].

Wnioski

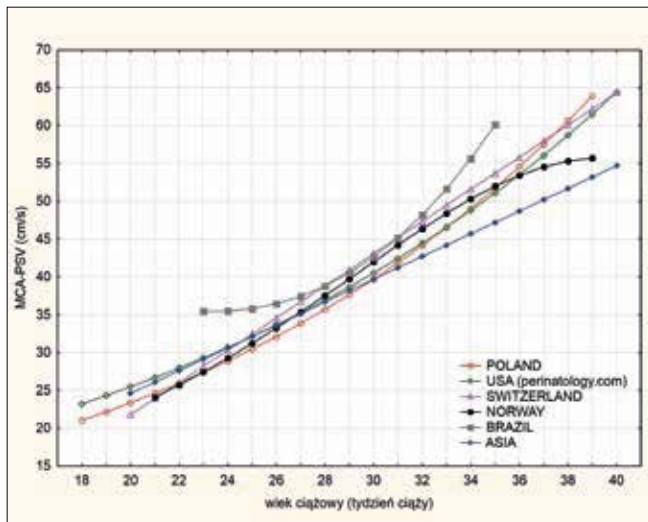
Badanie przepływów MCA-PSV jest przydatnym narzędziem w diagnostyce niedokrwistości u płodu.

Wyniki przedstawionej pracy wskazują na występowanie różnic w wartościach PSV w MCA, w polskiej populacji ciężarnych w porównaniu z innymi populacjami.

Marek Chodkowski et al. Ocena wartości maksymalnej prędkości skurczowej w tętnicy środkowej mózgu płodu między 18. a 39. tygodniem ciąży w polskiej populacji.



Rycina 3. Krzywa mediany i 1,5 wartości mediany MCA-PSV dla danego wieku ciążowego w populacji polskiej (linia ciągła), w porównaniu z normą powszechnie obowiązującą (Mari) – linia przerywana.



Rycina 4. Porównanie nomogramów MCA-PSV w różnych populacjach [13-17].

Skuteczność zastosowania nowych norm dla polskiej populacji wymaga przeprowadzenia dalszych badań na grupie płodów z niedokrwistością, w celu oceny, czy uzyskane wyniki dla populacji polskiej są bardziej przydatne w diagnozowaniu niedokrwistości u płodu, niż normy powszechnie obowiązujące.

Oświadczenie autorów:

1. Marek Chodkowski – autor koncepcji i założeń pracy, zebranie materiału, analiza statystyczna wyników, przygotowanie manuskryptu i piśmiennictwa – autor zgłaszający i odpowiedzialny za manuskrypt.
2. Małgorzata Świątkowska-Freund – autor koncepcji i założeń pracy, zebranie materiału, analiza i interpretacja wyników, korekta i akceptacja ostatecznego kształtu manuskryptu.
3. Krzysztof Preis – zebranie materiału, ostateczna weryfikacja i akceptacja manuskryptu.

Źródło finansowania:

Praca nie była finansowana przez żadną instytucję naukowo-badawczą, stowarzyszenie ani inny podmiot, autorzy nie otrzymali żadnego grantu.

Konflikt interesów:

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów oraz nie otrzymali żadnego wynagrodzenia związanego z powstawaniem pracy.

Piśmiennictwo

1. Mari G, Adrignolo A, Abuhamad AZ et al. Diagnosis of fetal anemia with Doppler ultrasound in the pregnancy complicated by maternal blood-group immunization. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995, 5, 400-405.
2. Mari G, Collaborative Grp Doppler A. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *New Eng J Med.* 2000, 342, 9-14.
3. Mari G. Middle cerebral artery peak systolic velocity for the diagnosis of fetal anemia: the untold story. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005, 25, 323-330.
4. Delle Chiaie L, Buck G, Grab D, [et al.]. Prediction of fetal anemia with Doppler measurement of the middle cerebral artery peak systolic velocity in pregnancies complicated by maternal blood group alloimmunization or parvovirus B19 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001, 18, 232-236.
5. Cosmi E, Mari G, Delle Chiaie L, [et al.]. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia resulting from parvovirus infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2002, 187, 1290-1293.
6. Sueters M, Arabin B, Oepkes D. Doppler sonography for predicting fetal anemia caused by massive fetomaternal hemorrhage. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003, 22, 186-189.
7. Hernandez-Andrade E, Scheier M, Dezerega V, [et al.]. Fetal middle cerebral artery peak systolic velocity in the investigation of non-immune hydrops. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004, 23, 442-445.
8. Senat MV, Loizeau S, Couderc S, [et al.]. The value of middle cerebral artery peak systolic velocity in the diagnosis of fetal anemia after intrauterine death of one monozygotic twin. *Am J Obstet Gynecol.* 2003, 189, 1320-1324.
9. Pretlove SJ, Fox CE, Khan KS, [et al.]. Noninvasive methods of detecting fetal anaemia: a systematic review and meta-analysis. *Int J of Obstet Gynaecol.* 2009, 116, 1558-1567.
10. Zimmermann R, Durig P, Carpenter RJ, [et al.]. Longitudinal measurement of peak systolic velocity in the fetal middle cerebral artery for monitoring pregnancies complicated by red cell alloimmunisation: a prospective multicentre trial with intention-to-treat. *Int J Obstet Gynaecol.* 2002, 109, 746-752.
11. Mari G, Hanif F, Kruger M, [et al.]. Middle cerebral artery peak systolic velocity: a new Doppler parameter in the assessment of growth-restricted fetuses. *Ultrasound in Obstet Gynecol.* 2007, 29, 310-316.
12. Scheier M, Hernandez-Andrade E, Fonseca EB, [et al.]. Prediction of severe fetal anemia in red blood cell alloimmunization after previous intrauterine transfusions. *Am J Obstet Gynecol.* 2006, 195, 1550-1556.
13. Kucińska-Chahwan A, Massalska D, Bijok J, [et al.]. Maternal blood intrauterine transfusions in the therapy of red-cell alloimmunization performed in three difficult cases. *Ginekol Pol.* 2014, 85, 703-707.
14. Mari G, Abuhamad AZ, Cosmi E, [et al.]. Middle cerebral artery peak systolic velocity - Technique and variability. *J Ultrasound Med.* 2005, 24, 425-430.
15. Kurmanavicius J, Streicher A, Wright EM, [et al.]. Reference values of fetal peak systolic blood flow velocity in the middle cerebral artery at 19-40 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001, 17, 50-53.
16. Ebbing C, Rasmussen S, Kiserud T. Middle cerebral artery blood flow velocities and pulsatility index and the cerebroplacental pulsatility ratio: longitudinal reference ranges and terms for serial measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007, 30, 287-296.
17. Tan KBL, Fook-Chong SMC, Lee SL, [et al.]. Foetal peak systolic velocity in the middle cerebral artery: an Asian reference range. *Singapore Medical J.* 2009, 50, 584-586.
18. Nardozza LMM, Araujo Junior E, Simioni C, [et al.]. Intervalos de referência do pico de velocidade sistólica da artéria cerebral média fetal na população brasileira. *Radiol Brasileira.* 2008, 41, 385-389.
19. Tarzamni MK, Nezami N, Sobhani N, [et al.]. Nomograms of Iranian fetal middle cerebral artery Doppler waveforms and uniformity of their pattern with other populations' nomograms. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2008, 8, 50.
20. Kachewar SG, Gandage SG, Pawar HJ. A prospective cross-sectional study of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity in a normal obstetric population attending an Indian Medical College. *Jap J Radiol.* 2012, 30, 575-581.
21. Andrei C, Vladareanu R. The value of reference ranges for middle cerebral artery peak systolic velocity in the management of rhesus alloimmunized pregnancies. *Medica.* 2012, 7, 14-19.